

学位授与番号	医博甲第1205号
学位授与年月日	平成8年3月25日
氏名	韓文華
学位論文題目	アデノシンA1受容体遮断の腎微小循環と尿細管糸球体フィードバック機構に及ぼす影響

論文審査委員	主査	教授	小林健一
	副査	教授	松田保
		教授	馬淵宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アデノシンは、筋収縮や尿細管イオン輸送などの細胞活動の際に、ATPの代謝に伴って産生されるオータコイドである。アデノシンは、A1受容体を介する作用により腎血管を収縮させること、さらに、腎の自己調節機構である尿細管糸球体フィードバック (tubuloglomerular feedback, TGF) の調節や、尿細管での水・Na輸送に関わることが示唆されているが、その詳細な機序は十分解明されてはいない。本研究は、選択的なA1受容体拮抗薬、FK838によりA1受容体を遮断した際の、腎血行動態および腎の水・電解質排泄への影響、ならびにTGF機構への影響について検討し、腎におけるA1受容体の役割を明らかにすることを目的とした。

研究方法：1. 麻酔下のSprague-Dawley系ラットを用いて、FK838を1あるいは $10\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ 体重で持続静注し、クリアランス法により、腎血行動態の各パラメーターの変化をみた。2. 近位尿細管における弱有機酸の担体輸送を阻害するプロベネシドを前投与して、FK838静注の際の水・電解質排泄および、FK838の血漿中・尿中濃度への影響をみた。3. FK838を持続静注しながら、腎微小穿刺法を用いたヘンレ係蹄微小灌流実験を行い、TGF機構の反応性を評価した。さらにこれにプロベネシドを前投与した際の影響をみた。4. $10^{-7}\sim 10^{-5}\text{M}$ の濃度のFK838を、ヘンレ係蹄内に直接微小灌流して、TGFの反応性をみた。

研究成績：1. FK838の持続静注は、血圧および腎血行動態の明らかな変化を伴わずに、著しい水・Na利尿をもたらした。2. プロベネシドの前投与によりFK838の血漿中濃度は上昇し、尿中排泄量は不変、水・Na利尿効果は増強された。3. プロベネシド前投与の有無に関わらず、FK838の持続静注によりTGF反応は明らかに抑制された。4. FK838はヘンレ係蹄尿細管腔内からも温度依存的にTGF反応を抑制した。

以上の成績より、腎のA1受容体は、尿細管での水・Na再吸収ならびに、TGF機構における密集斑でのNaCl感知および輸入細動脈の収縮の過程に関わって、腎における水・Na維持に働くことが示された。この研究知見は、高度の生理学的実験手法を駆使して、腎微小循環における詳細な作用機序を解明した点で、評価される。本研究は、腎臓生理学のみならず、臨床腎臓病学における特に治療面への応用に寄与するところが大きいものと考えられる。